PCT WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM Internationales Büro
INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation 6:

C07H 19/06, 19/10, 19/20, 19/16, A61K 31/70

(11) Internationale Veröffentlichungsnummer:

WO 96/11204

A1

(43) Internationales Veröffentlichungsdatum:

18. April 1996 (18.04.96)

(21) Internationales Aktenzeichen:

PCT/DE95/01412

(22) Internationales Anmeldedatum: 5. Oktober 1995 (05,10,95)

(81) Bestimmungsstaaten: JP, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT,

(30) Prioritätsdaten:

P 44 36 995.6 195 18 216.2

7. Oktober 1994 (07.10.94) 10. Mai 1995 (10.05.95)

DE DE

Veröffentlicht

Mit internationalem Recherchenbericht.

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): MAX-DELBRÜCK-CENTRUM FÜR MOLEKULARE MEDIZIN [DE/DE]; Robert-Rössle-Strasse 10, D-13125 Berlin (DE).

(72) Erfinder: und

- (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): MATTHES. Eckart [DE/DE]; Altlandsberger Chaussee 76, D-15345 Eggersdorf (DE). VON JANTA-LIPINSKI, Martin [DE/DE]; Mittelweg 75, D-12487 Berlin (DE).
- (74) Anwalt: BAUMBACH, Fritz; Biotez Berlin-Buch GmbH, Patentstelle, Robert-Rössle-Strasse 10, D-13125 Berlin (DE).
- (54) Title: NOVEL  $\beta$ -L-NUCLEOSIDES AND THEIR USE
- (54) Bezeichnung: NEUE  $\beta$ -L-NUCLEOSIDE UND IHRE VERWENDUNG

### (57) Abstract

The invention relates to novel  $\beta$ -L-pyrimidine and  $\beta$ -L-purine nucleosides and their use as pharmaceutical active substances and agents for the prophylaxis and/or treatment of infections caused particularly by the hepatitis-B virus (HBV) and the AIDS virus (HIV). Fields of application of the invention are medicine and the pharmaceutical industry.

#### (57) Zusammenfassung

Die Erfindung betrifft neue  $\beta$ -L-Pyrimidin- und  $\beta$ -L-Pyrimucleoside und ihre Verwendung als pharmazeutische Wirkstoffe bzw. Mittel zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Infektionen, die insbesondere durch das Hepatitis B-Virus (HBV) bzw. das AIDS-Virus (HIV) verursacht sind. Anwendungsgebiete der Erfindung sind die Medizin und die pharmazeutische Industrie.

# LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT	Österreich	GA	Gabon	MR	Mauretanien
ΑU	Australien	GB	Vereinigtes Königreich	MW	Malawi
BB	Barbados	GE	Georgien	NE	Niger
BE	Belgien	GN	Guinea	NL	Niederlande
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	NO	Norwegen
BG	Bulgarien	HU	Ungam	NZ	Neusceland
BJ	Benin	IB	Irland	PL	Polen
BR	Brasilien	IT	Italien	PT	Portugal
BY	Belarus	JP	Japan	RO	Rumanien
CA	Kanada	KE	Kenya	RU	Russische Föderation
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KG	Kirgisistan	SD	Sudan
CG	Kongo	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SE	Schweden
CH	Schweiz	KR	Republik Korea	SI	Slowenien
Cl	Côte d'Ivoire	K2	Kasachstan	SK	Slowakei
CM	Kamerun	LI	Liechtenstein	SN	Senegal
CN	China	LK	Sri Lanka	TD	Tschad
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	TG	Togo
CZ	Tschechische Republik	LV	Lettland	TJ	Tadschikistan
DE	Deutschland	MC	Monaco	TT	Trinidad und Tobago
DK	Dånemark	MD	Republik Moldau	UA	Ukraine
ES	Spanien	MG	Madagaskar	US	Vereinigte Staaten von Amerika
FI	Finnland	Ml.	Mali	UZ	Usbekistan
FR	Frankreich	MN	Mongolei	VN	Vietnam

## Neue B-L-Nucleoside und ihre Verwendung

#### Beschreibung

Die Erfindung betrifft neue  $\beta$ -L-Nucleoside der allgemeinen Formel

$$\mathbb{R}^{2}$$

$$\mathbb{R}^{3}$$

worin

B =

, Guanin, 2-Aminopurin;

R¹ = H, Methyl, Halogen, Formyl, Hydroxymethyl, Ethyl, Chlorethyl;

 $R^2 = H$ , OH;

 $R^3 = F$ , OH; wenn  $R^2=H$ , dann  $R^3=F$ , wenn  $R^2=OH$ , dann  $R^3=OH$ 

R<sup>4</sup> = OH, O-Acetyl, O-Palmitoyl, Alkoxy-Carbonyl, Phosphonat, Mono-, Di-, Triphosphat, bzw. eine andere Schutzgruppe, die

in einerFolgereaktion in die Hydroxygruppe umgewandelt werden kann,

bedeuten, und ihre Verwendung als pharmazeutische Wirkstoffe bzw. Mittel zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Infektionen, die insbesondere durch das Hepatitis B-Virus (HBV) bzw. das HIV (human immunodeficiency virus)verursacht sind. Anwendungsgebiete der Erfindung sind die Medizin und die pharmazeutische Industrie.

Das HBV ist das auslösende Agens für die Hepatitis B, einer Infekti nskrankheit, von der weltweit etwa 200 Millionen Menschen betroffen sind und deren chronische Form mit einem erhöhten Risiko für ein primäres Leber-Carcinom verbunden ist,

WO 96/11204 PCT/DE95/01412

welches allein in China zu etwa einer Million Tumorneuerkrankungen pro Jahr führt.

Eine wirksame und verträgliche antivirale Therapie fehlt bisher. Der Einsatz von Adeninarabinosidmonophosphat und Acyclovir blieb auf wenige klinische Studien begrenzt, bedingt durch die z.Z. erheblichen Nebenwirkungen und die nur teilweisen und vorübergehenden Behandlungserfolge (Alexander et al. British Medical Journal 292, 915 (1986)). Einzig mit Interferon wurde in letzter Zeit in etwa 50% der behandelten Fälle ein längerdauernder Behandlungserfolg erzielt.

Als ähnlich unbefriedigend muß die Therapie von HIV-Infektionen (AIDS) angesehen werden, das als Spätfolge einer Infektion von T-4-Lymphozyten mit dem HIV zum Zusammenbruch der immunologischen Abwehr führt. Die bisherige antivirale Therapie mit Azidothymidin und in letzter Zeit mit dem besser verträglichen Didesoxyinosin haben den tödlichen Ausgang des Immunschwächesyndroms zwar verzögern, jedoch nicht verhindern können.

Neue potentiell wirksame Mittel sind eine Reihe von Nucleosidanaloga, die aus folgenden Schriften bekannt sind:

- 1. EP 0 277 151 und EP 0 254 268 3'-Fluornucleoside von Adenin, Guanin, Cytosin und Thymin.
- 2. WO 89/01776 2'-Fluorarabinofuranosyl-5-ethyluracil.
- 3. EP 0 302 760 2',3'-Didesoxynucleoside verschiedener Purinderivate.
- 4. EP 0 322 384 und EP 0 409 227 Zuckermodifizierte Purinund Pyrimidinnucleoside.
- 5. EP 0 330 992 Cyclopentanderivate von Purinen und Pyrimidinen.
- 6. EP 0 434 450, EP 0 349 242, US 4 999 428 und WO 91/00282 Carbozyclische Nucleoside von Purinderivaten.
- 7. EP 0 433 898 Oxetan-Derivate von Purinen und Pyrimidinen.
- 8. EP 0 442 757 3'-Fluornucleoside .

Alle hier beschriebenen Nucleoside liegen in D-Form vor.

L-Nucleoside, die Enantiomeren der natürlich vorkommenden D-Nucleoside, galten lange Zeit als enzymatisch nicht metabolisierbar und damit in biologischen Systemen als

unwirksam. Mit diesem Dogma wurde 1992 durch die Befunde von Spadari et al gebrochen, die gezeigt haben, daß 8-L-Thymidin zwar von der zellulären TdR-Kinase nicht umgesetzt wird, aber ein Substrat des entsprechenden Enzyms des Herpes simplex Virus 1 ist (Spadari et al, J. Med. Chem. 1992, 35, 4214-4220). In der Folgezeit sind eine Reihe von B-L-Nucleosidanaloga in reiner Form hergestellt bzw. gereinigt worden, wie z. B.: B-L-Didesoxycytidin (L-ddC) (M. Mansuri et al, Bioorg. Med. Chem Lett. 1991, 1, 65-68), B-L-5-Fluordidesoxycytidin (L-FddC) und B-L-5-Fluor-didesoxyuridin (L-FddU) (T.-S. Lin et al, J. Med. Chem. 1994, 37, 798-803), B-L-3-Thiacytidin (L-3TC) (C. N. Chang et al, J. Biol. Chem. 11992, 267, 22414-22420) und B-L-5-Fluorthiacytidin (L-FTC) (P. A. Furman et al, Antimicrob. Agents Chemother. 1992, 36. 2686-2692). Diese Verbindungen sind bezüglich ihrer antiviralen Wirksamkeit gegenüber der HBV- bzw. der HIV-Replikation sowie ihrer antiproliferativen Toxizität mit den entsprechenden Enantiomeren verglichen worden.

Weitere Synthesen von L-Nucleosiden sind beschrieben in

- A. Holy, Collect. Czech. Chem. Commun 1972, 37, 4072-4087
- M. J. Robins et al, J. Org. Chem 1970, 35, 636-639
- Y. Abe et al, Chem. Pharm Bull 1980, 28, 1324-1326.

Es sind jedoch keine Verbindungen bekannt, die an der 3'Position des Zuckerestes mit Fluor modifiziert sind bzw. die
einen L-Arabinofuranosylrest enthalten.

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, neue antiviral wirksame B-L-Nucleoside zu entwickeln, die gegen Hepatitis B- und HIV-Infektionen wirksam sind und die bei guter Verträglichkeit und geringer Toxizität eine hohe Wirksamkeit gegen diese Infektionen aufweisen.

Überraschenderweise zeigen ß-L-Nucleoside der allgemeinen Formel

$$\begin{array}{c}
B \\
R^2
\end{array}$$

4

worin

B = Guanin, 2-Aminopurin;

R¹ = H, Methyl, Halogen, Formyl, Hydroxymethyl, Ethyl, Chlorethyl;

 $R^2 = H$ , OH;

 $R^3 = F$ , OH; wenn  $R^2=H$ , dann  $R^3=F$ , wenn  $R^2=OH$ , dann  $R^3=OH$ 

R<sup>4</sup> = OH, O-Acetyl, O-Palmitoyl, Alkoxy-Carbonyl, Phosphonat, Mono-, Di-, Triphosphat, bzw. eine andere Schutzgruppe, die

in eine Folgereaktion in die Hydroxygruppe umgewandelt werden kann,

bedeuten ,eine hohe antivirale Wirksamkeit.

Besonders wirksam sind 3'-fluormodifizierte Verbindungen der Formel I, unter ihnen B-L-2', 3'-Didesoxy-3'-fluorcytidin, B-L-2', 3'-Didesoxy-3'-fluor-5-methylcytidin, B-L-2', 3'-Didesoxy-3'-fluor-5-chlorcytidin und B-L-2', 3'-Didesoxy-3'-fluorguanosin. Auch B-L-5-Methylcytosinarabinosid zeigt eine hohe Wirksamkeit.

Die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen erfolgt nach an sich bekannten Verfahren durch Kondensation von Zuckerteil und Heterocyclus bzw. durch Abwandlung des L-Ribosylrestes.

So wird z. B. L-Ribose acetyliert und mit der heterocyclischen Base kondensiert. Das entstandene L-Ribonukleosid wird deoxygeniert und danach in 3'-Position modifiziert, beispielsweise fluoriert. Das Ausgangsmaterial L-Ribose kann auf einfache Weise durch Epimerisierung von L-Arabinose gewonnen werden, wodurch die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen auch ökonomisch tragfähig ist.

Die Erfindung soll nachfolgend durch Ausführungsbeispiele näher erläutert werden.

#### Ausführungsbeispiele:

1. Synthese von B-L-2',3'-Didesoxy-3'-fluor-5-methylcytidin

Eine Lösung von 1-(5-0-Acetyl-2,3-didesoxy-3-fluor-8-Lribofuranosyl)thymin (788 mg, 2,8 mmol, 1,2,4-Triazol (400 mg, 5,6 mmol) und 4-Chlorphenyldichlorphosphat (0,67 ml, 4,2 mmol) in Pyridin (25 ml) verbleibt für fünf Tage bei Raumtemperatur. Anschließend wird dem dunkelbraunen Reaktionsgemisch konzentrierte Ammoniaklösung (40 ml) hinzugefügt [(W.L.J.Sung, J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1089 (1981)]. Nach 10 Stunden wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der verbleibende Rückstand wird in 50 ml Wasser gelöst und an Dowex WX 8 (H'-Form, 50 ml) mit Wasser (1000 ml) und 5%iger Ammoniaklösung (300 ml) als Elutionsmittel säulenchromatographisch gereinigt. Aus dem ammoniakalkalischen Eluat wird die Titelverbindung als Roh-produkt erhalten. Eine säulenchromatographische Trennung des Rohmaterials an Kieselgel 60 (0,063-0,2 mm) (Merck), mit Chloroform (15% Methanol) liefert B-L-2',3'-Didesoxy-3'-fluor-5-methylcytidin, das aus Methanol mit wenig HCL als Hydrochlorid erhalten wird (314 mg, 41% Ausbeute).

MS: m/2 243 (M'-HCL);

UV ( $H_2O$ , pH=7): max 278 nm( 7430).

2. Bestimmung der antiviralen Aktivität von B-L-2',3'-Didesoxy-3'-fluor-5-methylcytidin (L-FMetCdR)

Menschliche Hepatoblastomzellen, die mit dem Hepatitis B Virus

WO 96/11204 PCT/DE95/01412

6

(HBV) transfiziert wurden (HepG2 2.2.15 Zellen) und permanent das Virus produzieren [(Sells et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 84, 1005 (1987)] wurden in RPMI 1640 Medium inkubiert, dem 2mM Glutamin und 10% fetales Kälberserum zugesetzt wurde. Nach 5-tägiger Inkubation wurde das Medium erneuert und das L-FMetCdR den Ansätzen in verschiedenen Konzentrationen zugesetzt. Alle zwei Tage wurde das Medium gewechselt und dabei auch die Hemmstofflösung ersetzt.

Nach 8-tägiger Inkubation der Zellen mit L-FMetCdR wurde das Medium zentrifugiert und die Viren aus dem Überstand mit 10% Polyethylenglykol gefällt, die HBV-DNA daraus gereinigt und mittels Dot-Blot-Analyse quantifiziert [(E.Matthes et al. Antimicrob. Agents Chemother. 34, 1986 (1990)]. L-FMetCdR ist in der Lage, die Synthese von HBV vollständig zu unterdrücken. Die Konzentration des Hemmstoffes, die die von den Zellen ins Medium abgegebene Menge an HBV-DNA um 50% reduziert, ist kleiner als 0,2  $\mu$ M. Eine 50%ige Hemmung der Proliferation der HepG2 2.2.15 Zellen (CD<sub>50</sub>) wird erst bei Konzentrationen größer als 400  $\mu$ M erreicht.

### Patentansprüche

## 1. Neue B-L-Nucleoside der allgemeinen Formel

$$R^2$$

worin

B =

R¹ = H, Methyl, Halogen, Formyl, Hydroxymethyl, Ethyl, Chlorethyl;

 $R^2 = H$ , OH;

 $R^3 = F$ , OH; wenn  $R^2=H$ , dann  $R^3=F$ , wenn  $R^2=OH$ , dann  $R^3=OH$ 

R<sup>4</sup> = OH, O-Acetyl, O-Palmitoyl, Alkoxy-Carbonyl, Phosphonat, Mono-, Di-, Triphosphat, bzw. eine andere Schutzgruppe, die

in einer Folgereaktion in die Hydroxygruppe umgewandelt werden kann,

bedeuten.

- 2. B-L-2',3'-Didesoxy-3'-fluorcytidin
- 3. B-L-2',3'-Didesoxy-3'-fluor-5-methylcytidin
- 4. B-L-2',3'-Didesoxy-3'-fluor-5-chlorcytidin
- 5. B-L-2',3'-Didesoxy-3'-fluorguanosin
- 6. B-L-5-Methylcytosinarabinosid

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inte onal Application No PCI/DE 95/01412

A. CLASSI IPC 6	FICATION OF SUBJECT MATTE C07H19/06 C07H1	R .9/10 CO7H19	/20	C07H19/16	A61K31/70
AA A	- I-t Datast Classification (	IDC) on the best consent also		d IDC	
<u>_</u>	o International Patent Classification ( SEARCHED	IPC) or to sour national cla	regues don s	ino irc	<u> </u>
	ocumentation searched (classification CO7H A61K	system followed by classifi	cation symb	ols)	
Documental	ion searched other than minimum do	cumentation to the extent th	at such doc	uments are included in	the fields searched
Electronic d	ata base consulted during the internal	ional search (name of data	base and, w	here practical, search te	rms used)
C. DOCUM	IENTS CONSIDERED TO BE REL	EVANT			
Category *	Citation of document, with indication	on, where appropriate, of the	e relevant p	ezzegez	Relevant to claim No.
X	JOURNAL OF MEDICI vol. 14, no. 11, US,			GTON	1
	page 1112 R.L.TOLMAN ET AL. 1-beta-L-Arabinot Enantiomer of Cyt Siehe, Schema I,	furanosylcytosi cosine Arabinos	ne the		
X Fur	ther documents are listed in the contri	uaton of box C.	X	Patent family members	are listed in annex.
'A' documents 'E' earlier fliing 'L' documents which citate 'O' documents 'O' documents	stegories of cited documents:  ment defining the general state of the a dered to be of particular relevance document but published on or after t date  ent which may throw doubts on prior is cited to establish the publication of mor orther special reason (as specified hent referring to an oral disclosure, us means tent published prior to the internation than the priority date claimed	the international  ity claim(s) or  ate of another  i)  e, exhibition or	'X' doc can do me in t	priority date and not in de to understand the pri- ention rument of particular rele- into the considered nove- olive an inventive step warment of particular rele- unot be considered to in- rument is combined with ints, such combination to the art.  rument member of the s-	
	actual completion of the internations  2 January 1996	d search	Dat	e of mailing of the inter	national search report
	mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 58	IR Patentiaan 7	Aut	honzed officer	
	NL - 2280 HV Ripsmik Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31			Scott. J	

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intr onal Application No
PUI/DE 95/01412

JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 14, no. 9, September 1971 WASHINGTON US, pages 882-883, D.T.GISH ET AL. 'Nucleic Acids. 12. Synthesis of the L-Enantiomer of 1-beta-Arabinofuranosylcytosine and of O2,02'-Anhydro-1-beta-D-arabinofuranosylcy tosine.' see page 883, column 2, line 19 - line 27  JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 35, no. 22, 30 October 1992 WASHINGTON US, pages 4214-4220, S.SPADARI ET AL. 'L-Thymidine Is Phosphorylated by Herpes Simplex Virus Type I Thymidine Kinase and Inhibits Viral Growth.' cited in the application see the whole document  JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 37, no. 6, 18 March 1994 WASHINGTON US, pages 798-803, T-S LIN ET AL. 'Synthesis and Biological Evaluation of 2', 3'-Dideoxy-L-Pyrimidine Nucleosides as Potential Antiviral Agents Against Human Immunodeficiency Virus (HIV) and Hepatitis B Virus (HBV).' cited in the application see the whole document  EP,A,0 254 268 (AKADEMIE DER WISSENSCHAFTEN DER DDR) 27 January 1988 cited in the application see the whole document	ategory *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
vol. 14, no. 9, September 1971 WASHINGTON US, pages 882-883, D.T.GISH ET AL. 'Nucleic Acids. 12. Synthesis of the L-Enantiomer of 1-beta-Arabinofuranosylcytosine and of 02,02'-Anhydro-1-beta-D-arabinofuranosylcy tosine.' see page 883, column 2, line 19 - line 27  JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 35, no. 22, 30 October 1992 WASHINGTON US, pages 4214-4220, S.SPADARI ET AL. 'L-Thymidine Is Phosphorylated by Herpes Simplex Virus Type I Thymidine Kinase and Inhibits Viral Growth.' cited in the application see the whole document  JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 37, no. 6, 18 March 1994 WASHINGTON US, pages 798-803, T-S LIN ET AL. 'Synthesis and Biological Evaluation of 2',3'-Dideoxy-L-Pyrimidine Nucleosides as Potential Antiviral Agents Against Human Immunodeficiency Virus (HIV) and Hepatitis B Virus (HBV).' cited in the application see the whole document  EP,A,0 254 268 (AKADEMIE DER WISSENSCHAFTEN DER DDR) 27 January 1988 cited in the application	- Eory	Grand of accounting the first and appropriately of the first and possible.	
D.T.GISH ET AL. 'Nucleic Acids. 12. Synthesis of the L-Enantiomer of 1-beta-Arabinofuranosylcytosine and of 02,02'-Anhydro-1-beta-D-arabinofuranosylcy tosine.' see page 883, column 2, line 19 - line 27  JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 35, no. 22, 30 October 1992 WASHINGTON US, pages 4214-4220, S.SPADARI ET AL. 'L-Thymidine Is Phosphorylated by Herpes Simplex Virus Type I Thymidine Kinase and Inhibits Viral Growth.' cited in the application see the whole document  JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 37, no. 6, 18 March 1994 WASHINGTON US, pages 798-803, T-S LIN ET AL. 'Synthesis and Biological Evaluation of 2',3'-Dideoxy-L-Pyrimidine Nucleosides as Potential Antiviral Agents Against Human Immunodeficiency Virus (HIV) and Hepatitis B Virus (HBV).' cited in the application see the whole document  EP,A,0 254 268 (AKADEMIE DER WISSENSCHAFTEN DER DDR) 27 January 1988 cited in the application		vol. 14, no. 9, September 1971 WASHINGTON US,	1
JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 35, no. 22, 30 October 1992 WASHINGTON US, pages 4214-4220, S.SPADARI ET AL. 'L-Thymidine Is Phosphorylated by Herpes Simplex Virus Type I Thymidine Kinase and Inhibits Viral Growth.' cited in the application see the whole document  JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 37, no. 6, 18 March 1994 WASHINGTON US, pages 798-803, T-S LIN ET AL. 'Synthesis and Biological Evaluation of 2',3'-Dideoxy-L-Pyrimidine Nucleosides as Potential Antiviral Agents Against Human Immunodeficiency Virus (HIV) and Hepatitis B Virus (HBV).' cited in the application see the whole document  EP,A,O 254 268 (AKADEMIE DER WISSENSCHAFTEN DER DDR) 27 January 1988 cited in the application		D.T.GISH ET AL. 'Nucleic Acids. 12. Synthesis of the L-Enantiomer of 1-beta-Arabinofuranosylcytosine and of 02,02'-Anhydro-1-beta-D-arabinofuranosylcy	
vol. 35, no. 22, 30 October 1992 WASHINGTON US, pages 4214-4220, S.SPADARI ET AL. 'L-Thymidine Is Phosphorylated by Herpes Simplex Virus Type I Thymidine Kinase and Inhibits Viral Growth.' cited in the application see the whole document  JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 37, no. 6, 18 March 1994 WASHINGTON US, pages 798-803, T-S LIN ET AL. 'Synthesis and Biological Evaluation of 2',3'-Dideoxy-L-Pyrimidine Nucleosides as Potential Antiviral Agents Against Human Immunodeficiency Virus (HIV) and Hepatitis B Virus (HBV).' cited in the application see the whole document  EP,A,0 254 268 (AKADEMIE DER WISSENSCHAFTEN DER DOR) 27 January 1988 cited in the application		see page 883, column 2, line 19 - line 27	
cited in the application see the whole document  JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 37, no. 6, 18 March 1994 WASHINGTON US, pages 798-803, T-S LIN ET AL. 'Synthesis and Biological Evaluation of 2',3'-Dideoxy-L-Pyrimidine Nucleosides as Potential Antiviral Agents Against Human Immunodeficiency Virus (HIV) and Hepatitis B Virus (HBV).' cited in the application see the whole document  EP,A,O 254 268 (AKADEMIE DER WISSENSCHAFTEN DER DDR) 27 January 1988 cited in the application		vol. 35, no. 22, 30 October 1992 WASHINGTON US, pages 4214-4220, S.SPADARI ET AL. 'L-Thymidine Is Phosphorylated by Herpes Simplex Virus Type I Thymidine Kinase and Inhibits Viral	1-6
vol. 37, no. 6, 18 March 1994 WASHINGTON US, pages 798-803, T-S LIN ET AL. 'Synthesis and Biological Evaluation of 2',3'-Dideoxy-L-Pyrimidine Nucleosides as Potential Antiviral Agents Against Human Immunodeficiency Virus (HIV) and Hepatitis B Virus (HBV).' cited in the application see the whole document  EP,A,O 254 268 (AKADEMIE DER WISSENSCHAFTEN DER DDR) 27 January 1988 cited in the application		cited in the application	
WISSENSCHAFTEN DER DDR) 27 January 1988  cited in the application	۲.	vol. 37, no. 6, 18 March 1994 WASHINGTON US, pages 798-803, T-S LIN ET AL. 'Synthesis and Biological Evaluation of 2',3'-Dideoxy-L-Pyrimidine Nucleosides as Potential Antiviral Agents Against Human Immunodeficiency Virus (HIV) and Hepatitis B Virus (HBV).' cited in the application	1-6
	Y	WISSENSCHAFTEN DER DDR) 27 January 1988 cited in the application	1-6

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

. .nformation on patent family members

Intrinonal Application No
Pui/DE 95/01412

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
EP-A-254268	27-01-88	JP-A- US-A- US-A- AU-B- AU-B-	63107936 4963662 5153180 615431 1259288	12-05-88 16-10-90 06-10-92 03-10-91 10-11-88

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Interonales Aktenzeichen
PC i / DE 95/01412

IPK 6	FIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES CO7H19/06 CO7H19/10 CO7H19/2	20 CO7H19/16 A6	IK31/70
Nach der In	ternationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen K	Lassifikation und der IPK	
	RCHIERTE GEBIETE	· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·	
IPK 6	ter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymt CO7H A61K	oole )	
Recherchier	te aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, s	owest diese unter die recherchierten Geb	ete fallen
		<u> </u>	
Während de	r internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (1	Name der Datenbank und evil, verwende	te Suchbegriffe)
C. ALS W	ESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, sowat erforderlich unter Anga	be der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, Bd. 14, Nr. 11, November 1971 WAS US, Seite 1112 R.L.TOLMAN ET AL. 'Synthesis of 1-beta-L-Arabinofuranosylcytosine Enantiomer of Cytosine Arabinosic	e the	1
	Siehe, Schema I, Verbindung 2	-/	
	tere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu ehmen	X Siche Anhang Patentiamilie	'
'A' Veröff aber n' E' älteres Anmel 'L' Veröff schein andere soll od ausgef 'O' Veröff eine B 'P' Veröff dem b	entlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, icht als besonders bedeutsam anzusehen ist.  Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen lidedatum veröffentlicht worden ist.  entlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweiselhast eren zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer en im Recherchenbercht genannten Veröffentlichung belegt werden ier die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ührt).  entlichung, die sich aus eine mündliche Offenbarung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht.	"T' Spätere Veröffentlichung, die nach d oder dem Priontätsdahim veröffentli Anmeldung nicht kollidiert, sondem Erfindung zugnundeliegenden Prinzi Theorie angegeben ist "X' Veröffentlichung vom besonderer Bei kann allein aufgrund dieser Veröffer erfindenscher Tätigkeit berühend be "Y' Veröffentlichung vom besonderer Bei kann nicht als auf erfinderischer Tät werden, wenn die Veröffentlichung i Veröffentlichungen dieser Kategorie diese Verbindung für einen Fachmat "&' Veröffentlichung, die Mitglied derse  Absendedatum des internationalen F	cht worden ist und mit der nur zumVerständnis des der ps oder der ihr zugrundeliegenden ieutung, die beanspruchte Erfindung dichung nicht als neu oder auf rachtet werden leutung, die beanspruchte Erfindung igkeit berühend betrachtet nit einer oder mehreren anderen in Verbindung gebracht wird und in naheliegend ist ben Patentfamilie ist
	Postanschrift der Internationale Recherchenbehörde	Bevollmachtigter Bediensteter	~
14ame und 1	Fostanscript our internationals Recherchenorous  Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentiaan 2  NL - 2280 HV Ristwijk  Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  Fax: (+ 31-70) 340-3016	Scott, J	

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Intermonales Aktenzeichen
PC i / DE 95/01412

		PLI/DE 9	3/01412		
C.(Fortsetz:	(Fortsettung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN				
Kategone*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht komm	nenden Teile	Betr. Anspruch Nr.		
X	JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, Bd. 14, Nr. 9, September 1971 WASHINGTON US, Seiten 882-883, D.T.GISH ET AL. 'Nucleic Acids. 12. Synthesis of the L-Enantiomer of 1-beta-Arabinofuranosylcytosine and of 02,02'-Anhydro-1-beta-D-arabinofuranosylcy tosine.' siehe Seite 883, Spalte 2, Zeile 19 - Zeile 27	-	1		
<b>Y</b> .	JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, Bd. 35, Nr. 22, 30.0ktober 1992 WASHINGTON US, Seiten 4214-4220, S.SPADARI ET AL. 'L-Thymidine Is Phosphorylated by Herpes Simplex Virus Type I Thymidine Kinase and Inhibits Viral Growth.' in der Anmeldung erwähnt siehe das ganze Dokument		1-6		
Y	JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, Bd. 37, Nr. 6, 18.März 1994 WASHINGTON US, Seiten 798-803, T-S LIN ET AL. 'Synthesis and Biological Evaluation of 2',3'-Dideoxy-L-Pyrimidine Nucleosides as Potential Antiviral Agents Against Human Immunodeficiency Virus (HIV) and Hepatitis B Virus (HBV).' in der Anmeldung erwähnt siehe das ganze Dokument		1-6		
Y	EP,A,O 254 268 (AKADEMIE DER WISSENSCHAFTEN DER DDR) 27.Januar 1988 in der Anmeldung erwähnt siehe das ganze Dokument		1-6		
		·			

1

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentli:

en, die zur selben Patentsamilie gehören

Intr tronales Aktenzeichen
Pur/DE 95/01412

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument			Datum der Veröffentlichung
EP-A-254268	27-01-88	JP-A- 63107936 US-A- 4963662	12-05-88 16-10-90
		US-A- 5153180	06-10-92
		AU-B- 615431	03-10-91
		AU-B- 1259288	10-11-88